

Aus der Neurologischen Abteilung und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schliack

Apoplexien junger Frauen unter Kontrazeptiva

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rosemarie Wohlfeil
aus Danzig

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Aus der Neurologischen Abteilung und Poliklinik
im Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schliack**

Apoplexien junger Frauen unter Kontrazeptiva

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Rosemarie Wohlfeil
aus Danzig**

Referent: Professor Dr.med. H. Schliack

Korreferent: Professor Dr.med. R. Schröder



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25.7.1973

Inhaltsverzeichnis

- I. Einleitung
- II. Literaturübersicht
 - 1. Fallschilderungen
 - 2. Untersuchungen zur Pathogenese
 - 3. Pathologisch-histologische Befunde
- III. Eigene Untersuchungen
- IV. Ergebnisse
 - 1. Besonderheiten zur Anamnese
 - 2. Erkrankungsalter
 - 3. Art der eingenommenen Präparate und deren Anwendungshäufigkeit
 - 4. Einnahmedauer
 - 5. Prodromalerscheinungen
 - 6. Neurologische Syndrome
 - 7. Laborchemische Untersuchungen über Veränderungen im Gerinnungssystem und im Lipidstoffwechsel
 - 8. Hypertonus
 - 9. Beobachtungen über Gefäßveränderungen
- V. Diskussion
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Apoplexien sind bei Frauen im gebärfähigen Alter selten. Massenblutungen entstehen durch Angiome oder Aneurysmen, durch fixierten Bluthochdruck oder bei Aortenisthmusstenose.

Bei arteriellen Gefäßverschlüssen fahndete man bisher in erster Linie nach Emboliequellen im Herzen. Autochthone Thrombosen waren sehr selten.

In den vergangenen 10 Jahren wurde von verschiedenen Autoren, sowohl in der amerikanischen, als auch in der englischen und deutschen Literatur gehäuft über ischämische Insulte bei jungen Frauen im Alter von 17 bis 46 Jahren berichtet, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten.

Die Autoren weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Ovulationshemmern und dem Auftreten zerebraler Gefäßverschlüsse hin und versuchen, die pathogenetische Rolle der Antikonzeptiva zu klären.

In dieser Arbeit soll eine Analyse der in Westberlin in den letzten zwei Jahren beobachteten zerebralen Gefäßsyndrome bei jungen Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben, versucht werden.

II. Literaturübersicht

Schon bald nach Einführung oraler Kontrazeptiva in den öffentlichen Handel (1960 in den USA, Großbritannien und Deutschland, 1965 in der Schweiz) erschienen Berichte über zerebrovasculäre Insulte, bei denen an einen Zusammenhang mit der Einnahme von Hormonpräparaten gedacht wurde.

Die erste Veröffentlichung brachte LORENTZ (39) 1962 über eine 41-jährige Frau, die drei Monate mit "Enavid" behandelt worden war und plötzlich eine sensorische Aphasie, Dysgraphie, Dyslexie entwickelt hatte.

1964 berichtete ZILKHA (74) zwei Fälle zerebrovasculärer Insulte bei Frauen im Alter von 23 und 26 Jahren. Beide Frauen hatten orale Kontrazeptiva ("Enovid" bzw. "Ortho-Novin") über einen Zeitraum von 3 und 7 Monaten eingenommen.

1965 beschrieben ARBENZ und WORMSER (3) zwei Fälle mit Pseudotumor cerebri, als möglichen Ausdruck einer Wasser- und Salzretention, bedingt durch Sexualhormone. Verwendet wurden "Anovlar" und "Etalontin".

EHTISHAMUDDIN (19) publizierte in demselben Jahr den Fall einer 26-jährigen Frau mit sonst leerer Anamnese, die nach 6-monatiger Einnahme von "Anovlar" einen thrombotischen Verschuß der Arteria basilaris erlitt und ad exitum kam. ILLIS (31) und Mitarbeiter konnten zur gleichen Zeit vier Patientinnen mit zerebraler Symptomatik nennen, die sich einige Wochen nach Beginn der oralen Kontrazeption entwickelt hatte.

Ebenfalls 1965 berichtete BAINES (7) von einer 29-jährigen Patientin, die zwei Wochen vor ihrer Erkrankung "Conovid" eingenommen hatte und an einer Thrombose der linken Arteria cerebri anterior verstarb.

1966 erschien der Bericht von SHAFETY und SCHEINBERG (58) über zerebrale arterielle Verschlüsse bei 5 Frauen im Alter von 20 bis 39 Jahren. Eine sechste Patientin, 29 Jahre alt, verstarb an einer ausgedehnten Hirnvenenthrombose. Alle Patientinnen hatten über eine Zeit von 4 Monaten bis zwei Jahren ein orales Kontrazeptivum eingenommen. Präparate: "Enovid", "Norinyl", "Norlestin", "Ortho-Novum".

1967 veröffentlichten FILIPPA et al. (20) einen Fall einer ausgedehnten blanden Hirnvenenthrombose nach dreijähriger oraler Kontrazeption mit "Lyndiol" zunächst, dann mit "Anovlar". Es erfolgte Heilung ad integrum.

BICKERSTAFF und HOLMES (9) schilderten 18 Fälle mit zerebraler Symptomatik. Die Einnahmedauer der Hormonpräparate betrug drei Monate bis zwei Jahre. Von diesen 18 Frauen waren 13 unter 35 Jahre alt. In 12 Fällen war die Arteria cerebri media bzw. die Arteria carotis interna betroffen. 6 Fälle hatten einen Verschluss im Vertebralis-Basilaris-Kreislauf.

COLE et al. (14) konnten 6 Fälle, GARDNER et al. (22) ebenfalls 6 Fälle mit zerebralen thromboembolischen Ereignissen beschreiben.

ODEBERG (48) nannte zwei Fälle. Beide Frauen waren 21 Jahre alt. Die eine Patientin hatte nach zwei-monatiger Einnahme von "Anovlar" eine Hemianopsie nach links bemerkt. Die Ursache war ein Verschluss der rechten Arteria cerebri posterior. Die zweite Patientin wurde mit einer links-

seitigen Hemiparese stationär aufgenommen. Angiographisch wurde ein Verschuß der Arteria cerebri dextra festgestellt. Als Ovulationshemmer hatte sie "Conluten" verwendet.

BRADFORD (12) beschrieb einen Verschuß der linken Arteria cerebri media mit letalem Verlauf bei einer 23 Jahre alten Frau, die sechs Monate vor der stationären Aufnahme "Ovulen" eingenommen hatte.

1968 beobachteten ALTSHULER (1) und Mitarbeiter einen bilateralen Verschuß der Carotis interna und eine Thrombose der rechten Arteria cerebri media, an deren Folgen die Patientin verstarb. Autopsisch wurden keine Emboliequellen gefunden. Läsionen der Arterienwände lagen nicht vor. Als Kontrazeptivum wurde "Norinyl" verwendet.

Die Autoren weisen als mögliche Ursache der Thromboseentstehung unter Ovulationshemmern darauf hin, daß eine Erhöhung der Plättchenadhäsivität oder Veränderungen in den Plättchen selbst in Betracht kommen könnten.

INMAN und VESSEY (32) stellten 1968 anhand von statistischen Erhebungen in Großbritannien eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate an Thromboembolien bei jungen Frauen nach Kontrazeptiva fest, und zwar fanden sie eine sieben- bis achtmal so große Mortalität, während die Morbidität sogar zehnmal größer war.

1969 berichtete PROBST (52) einen Fall einer vorübergehenden zerebralen arteriellen Insuffizienz durch Inselarterienverschuß links nach 7-monatiger "Anovlar"-Einnahme. Nach seiner Auffassung scheint die Disposition

eine wichtige Rolle zu spielen. Die Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva bis zum Auftreten der zerebralen arteriellen Symptomatik sei unterschiedlich. Nach den Berichten von SHAFLEY und SCHEINBERG (58) betrage sie vier Monate bis zwei Jahre.

REISNER (55) und Mitarbeiter beschrieben 1969 sechs Fälle mit zerebralen thromboembolischen Komplikationen, fanden jedoch bei allen sechs Patientinnen prädisponierende Faktoren. Zur Kontrazeption wurden folgende Präparate verwendet: "Anovlar", "Lyndiol", "Planovin", "Ovulen", "Aconcen".

Von BERGERON und WOOD (8) erschien 1969 eine chronologische Reihenfolge der bis daher veröffentlichten zerebrovasculären Komplikationen bei jungen Frauen, die unter hormonaler Medikation standen. Die Autoren selbst haben 8 Patientinnen unter gleichen Bedingungen gesehen. In 5 von diesen 8 Fällen war dabei die Arteria cerebri media betroffen.

ASK-UPMARK et al. (5) publizierten zwei zerebrale arterielle Thrombosen nach Einnahme von Ovulationshemmern. Die eine Patientin war 17 Jahre alt. Sie hatte 19 Monate hindurch Ovulationshemmer eingenommen. Die zweite Patientin, 40 Jahre alt, stand 3 Jahre unter hormonaler Antikonzep-tion. Beide Frauen verstarben.

HEYMAN et al. (27) (1969) konnten bei ihrem Krankengut von 1958 bis 1968 keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten ischämischer Insulte feststellen.

1970 schilderten MUMMENTHALER (43) und Mitarbeiter 20 Fälle vasculärer Insulte bei jungen Frauen nach Einnahme von Ovulationshemmern. Die Frauen hatten die Präparate 14 Tage bis 6 Jahre eingenommen. Das Alter der Frauen lag zwischen 23 und 46 Jahren.

INMAN (33) und Mitarbeiter konnten 1970 über die Analysen in Großbritannien, Schweden und Dänemark in bezug auf das Thromboembolie-Risiko und oraler Kontrazeption berichten, daß zwischen beiden ein positiver Zusammenhang bestehe.

Auch MASI und DUGDALE (42) (1970) fanden anhand kontrollierter retrospektiver Studien über zerebrale Thrombosen bei vormals gesunden Frauen in Großbritannien und in den USA, daß das Risiko einer solchen Erkrankung bei Gebrauch von Ovulationshemmern auf das Sechsfache ansteige. Die Mortalität zeige jedoch in diesen Altersstufen keine signifikante Änderung.

1971 wurden von KRANKENHAGEN und KÖHLER (35) bei 9 jungen Frauen Hirndurchblutungsstörungen nach oraler Kontrazeption beobachtet. Bei einem der 9 Fälle handelte es sich um eine letal verlaufene Hirnvenen- und Sinusthrombose.

REDENBACHER und KRAUS (54) sahen eine 35-jährige Patientin, die nach 5-jähriger Einnahme von "Eugynon" und "Lyndiol" an einem Verschuß der rechten Arteria cerebri media erkrankte.

VOIT und DORNDORF (66) berichteten über 10 Frauen im Alter von 27 bis 43 Jahren, die nach Einnahme von Ovulations-

hemmern Schlaganfälle erlitten. Zweimal handelte es sich dabei um eine Hirnvenenthrombose.

Eine zusammenfassende Übersicht über die eben geschilderten Fälle aus der Literatur gibt die Tabelle 1 wieder.

Tabelle 1: Übersicht über die Literatur-Fälle

Jahr	Autor	Zahl d. Fälle	Alter	Klinische Diagnose bzw. angiographischer od. autoptischer Befund
1962	LORENTZ	1	41 J.	Hirnvenenthrombose
1964	ZILKHA	2	23 u. 26 J.	Syndrome d. A.cerebri media
1965	ARBENZ u. WORMSER	2	32 u. 38 J.	"Pseudotumor cerebri"
1965	EHTISHAMUDDIN	1	26 J.	Verschluß der Arteria vertebralis re.
1965	BAINES	1	29 J.	Thrombose der Arteria cerebri media li.
1965	ILLIS et al.	4	24 bis 41 J.	1 Syndrom d.A.cerebri media, 3 Syndrome d.A.carotis int.
1966	SHAFAY u. SCHEINBERG	6	20 bis 39 J.	2 A.cerebri media-Syndrome, 1 Carotis-, 1 Parietallappensyndrom, 1 Sinusthrombose, 1 Halbseitensyndrom nicht sicher zu klassifizieren
1967	FILIPPA et al.	1	32 J.	Hirnvenenthrombose
1967	BICKERSTAFF u. HOLMES	18	23 bis 41 J.	12 A. cerebri-media-Syndrome, 6 A.-Vertebralis-Basilaris-Syndrome

Jahr	Autor	Zahl d. Fälle	Alter	Klinische Diagnose bzw. angiographischer od. autoptischer Befund
1967	COLE	6	24 bis 37 J.	3 A.cerebri-media-, 2 A.vertebralis-basilaris-Syndrome, 1 A-carotis-interna-Verschluß
1967	BRADFORD	1	23 J.	Verschluß der Arteria cerebri media
1967	GARDNER	6	22 bis 39 J.	1 A.carotis-Syndrom, 5 Halbseitensyndrome nicht sicher klassifizierbar
1967	ODEBERG	2	21 J.	1 Verschluß der A.cerebri posterior, 1 Verschluß der A.cerebri media
1968	ALTSHULER et al.	1	26 J.	Bilateraler Carotisverschluß
1969	PROBST	1	41 J.	Inselarterienverschluß links
1969	REISNER und Mitarbeiter	6	21 bis 43 J.	3 A.carotis-Syndrome, 2 A.cerebri-media-Syndrome, 1 Sinusthrombose
1969	BERGERON	8	20 bis 44 J.	5 A.cerebri-media-Syndrome, 2 Verschlüsse der A.cerebri posterior, 1 Verschluß der A.pericallosa

Jahr	Autor	Zahl d. Fälle	Alter	Klinische Diagnose bzw. angiographischer od. autoptischer Befund
1969	ASK-UPMARK	2	17 u. 40 J.	1 Verschuß der A. vertebralis 1 Verschuß der A. carotis interna rechts
1970	ATKINSON u. FAIRBURN	6	23 bis 49 J.	6 Hirnvenenthrombosen
1970	MUMMENTHALER et al.	20	23 bis 46 J.	2 Verschlüsse der A. cerebri med. 2 Verschlüsse der A. carotis 1 Verschuß der A. cerebri post. 1 Parietalarterienverschuß 8 Halbseitensyndrome bei normalem Angiogramm, 1 Durchblutungsstörung im Basilarisgebiet, 2 amnestische Episoden, 1 Hemiparästhesie u. Jacksonanfall, 2 Hemisymptome
1971	KRANKENHAGEN u. KÖHLER	9	22 bis 36 J.	4 A.cerebri-media-Symptome, 1 Verschuß der A. cerebri posterior, 3 A.vertebralis-basilaris-Symptome, 1 Sinusthrombose
1971	REDENBACHER u. KRAUS	1	35 J.	Verschuß der A.cerebri media

Jahr	Autor	Zahl d. Fälle	Alter	Klinische Diagnose bzw. angiographi- scher od. autopti- scher Befund
1971	VOIT u. DORNDORF	10	27 bis 43 J.	4 A.cerebri-media- Verschlüsse bzw. -stenosen, 3 Halbseitensyndro- me bei normalem Angiogramm, 2 Hirnvenenthrombosen, 1 Carotissyndrom
	Gesamtzahl: =====	115		davon: 41 A.cerebri-media- Syndrome, 14 A.carotis-Syndrome, 15 A.vertrebralis-basi- laris-Syndrome, 5 A.cerebri-posterior- Verschlüsse

2. Untersuchungen zur Pathogenese

Neben diesen zahlreichen Veröffentlichungen über thromboembolische Komplikationen bei jungen Frauen nach Einnahme oraler Kontrazeptiva steht eine Reihe von Untersuchungen, die die pathogenetische Rolle der Ovulationshemmer zu klären versuchen.

1961 wiesen PHILLIPS (49) et al. darauf hin, daß exogen zugeführte Östrogene und Progesterone einen Einfluß auf das fibrinolytische System ausüben. Es wurden signifikante Anstiege der Profibrinolysin-Spiegel und etwas weniger markante Erhöhungen des Antifibrinolysins gefunden.

1963 wiesen EGEBERG und OWREN (18) auf die bekannten verschiedenen Faktoren hin, die eine Thrombose fördern:

1. Läsionen der Gefäßintima,
2. Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes,
3. Veränderungen der Plättchenzahl und Plättchenadhäsivität,
4. Änderungen des Koagulationsvermögens.

Die Tatsache, daß die oralen Antikonzeptiva eine Schwangerschaft nachahmen, veranlaßte die Autoren zu Untersuchungen von Gerinnungsfaktoren bei gesunden Frauen, die mit "Enovid" behandelt wurden. Die Ergebnisse wurden mit einer entsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Die Autoren fanden eine Verkürzung der Kephalin-Zeit und einen definitiven Anstieg der Faktor VIII-Aktivität. Außerdem wurde ein leichter, aber doch signifikanter Anstieg der Proconvertin-Aktivität beobachtet. Die Veränderung dieser Faktoren ereignete sich während der ersten und zweiten Woche der "Enovid"-Behandlung. In der Kontrollgruppe wurden während des normalen Menstruationscyclus keine derartigen Veränderungen gefunden.

BRODSKY, LEWIS und ROSS (13) (1964) beurteilten die Wirkung von Schwangerschaft oder Norethynodrel-Verabreichung anhand der Thrombotestzeit. Schwangerschaft oder Norethynodrelgabe verkürzen die Thrombotestzeit signifikant. Die Gerinnungsfaktoren I, II, VII, VIII und IX scheinen in der normalen Schwangerschaft erhöht zu sein. Bei Frauen unter Norethynodrel-Einnahme fanden die Autoren keine signifikante Steigerung der Faktoren. Die Studien erstreckten sich bei den hormonbehandelten Frauen über drei Cyclen.

1965 untersuchten THOMSON und POLLER (64) bei gesunden Frauen, die mit verschiedenen Hormonpräparaten behandelt wurden, das Verhalten der Prothrombin-Aktivität, der Heparin-Plasma-Gerinnungszeit, der Faktor VII- und VIII-Aktivität, der Kephalin-Zeit und der Thromboplastinbildung. Zum Vergleich wurden die gleichen Daten bei unbehandelten Frauen und bei Patientinnen, die kurz vor der Untersuchungszeit an tiefen Venenthrombosen erkrankt waren, getestet.

Die Autoren stellten bei den hormonbehandelten Frauen keine signifikanten Veränderungen der Prothrombin-Aktivität, der Kephalin-Zeit, der Thromboplastinbildung, der Faktor VIII-Aktivität und der Heparin-Plasma-Gerinnungszeit fest, im Gegensatz zu den Ergebnissen von EGEBERG und OWREN 1963. Jedoch wurde ein geringer Anstieg der Faktor VII-Aktivität vom ersten Monat an gefunden. Eine signifikante Erhöhung der Faktor VII-Spiegel zeigte sich vom dritten Behandlungsmonat an. Die Faktor VII-Aktivität sei auch in der normalen Gravidität und im Puerperium zu finden. Der Faktor VII sei am Extrinsic-System beteiligt, spiele aber eine Rolle bei der normalen Hämostase und Blutgerinnung.

1968 beobachteten BOLTON (10) und Mitarbeiter eine Veränderung des elektrophoretischen Verhaltens der Plättchen bei Frauen während des Gebrauchs von oralen Kontrazeptiva oder bei alleiniger Applikation von synthetischen Östrogenen, nicht aber bei Gabe von Progesteron oder natürlichen Östrogenen.

Bei einigen Frauen werden auch in der Schwangerschaft Veränderungen im elektrophoretischen Verhalten der Plättchen beobachtet, aber das Ausmaß der Veränderung sei geringer, und das Antwortmuster unterscheide sich von dem unter oralen Kontrazeptiva. Es scheinen fundamentale Unterschiede in den Wirkungen der natürlichen und synthetischen Östrogene zu bestehen.

1969 berichteten POLLER (50) et al. über das Verhalten von Sequenz-Präparaten gegenüber Gerinnungsfaktoren. Es konnte keine signifikante Änderung der Kephalin-Zeit beobachtet werden. Der Anstieg des Faktors VII wurde bei dreimonatiger Behandlung signifikant und zeigte nachfolgend einen progressiven Anstieg. Vom sechsten Behandlungsmonat an wurde der Faktor X-Anstieg signifikant, mit nachfolgend progressiver Anstiegstendenz.

Die gleichen Autoren (51) fanden 1971, daß die Gerinnungsfaktoren und die Plättchenaggregationsrate, die durch Behandlung mit Kombinationspräparaten signifikant erhöht waren, sich unter alleiniger Progesteron-Medikation nach dem sechsten Cyclus normalisierten und während der zweijährigen Beobachtungszeit sich nicht veränderten. Nach dieser Zeit wurde jedoch eine beschleunigte Plättchenaggregation entdeckt, doch war die Plättchenaggregationsrate nach Progesteron bemerkenswert niedriger als nach Kombinationspräparaten.

Im März 1971 veröffentlichten DUGDALE und MASI (17) Wirkungen der oralen Kontrazeptiva auf den hämostatischen Mechanismus. Die Verfasser gehen davon aus, daß die Thrombusbildung durch das Anhaften von Plättchen an einem verletzten Endothelareal eines Blutgefäßes beginne. Die Entwicklung eines Plättchenklumpens mitten im Lumen schaffe ein Areal einer lokalen Turbulenz und Stagnation, was das Größerwerden eines Thrombusklumpchens verursache. In Arterien spielen die Plättchen eine bedeutendere Rolle, in Venen dominiere die Koagulation. Die Thrombenbildung entstehe daher vorwiegend bei Endothelschäden, bei überaktiven Plättchen, bei vermehrter Koagulation, bei verminderter Fibrinolyse oder verminderter Blutströmung. Die Autoren gehen dann auf größere Untersuchungsreihen ein, um an deren Ergebnissen die Wirkungen der Ovulationshemmer zu prüfen. Es konnte kein auffälliger Unterschied beschrieben werden in der Reaktion auf die Zusammensetzung der Kontrazeptiva oder der Dosishöhe.

Die Zahl der Plättchen mag nach ausgedehntem Gebrauch oraler Kontrazeptiva ansteigen, aber der Anstieg sei nicht groß. Wichtiger sei die offensichtliche Änderung der Plättchenreaktion auf fremde Oberflächen und auf angehäuften Wirkstoffe. Nach langem Gebrauch von Ovulationshemmern sei die Aggregation als Antwort auf ADP vermehrt. Die Östrogene erhöhen die Plättchenaktivität und erhöhen möglicherweise die Blutkoagulabilität. Progesterone scheinen keinen Effekt auf die Plättchen oder die Koagulation zu haben, sondern sie erhöhen die Fibrinolyse. In der Gravidität sei die Koagulation erhöht und die Fibrinolyse vermindert.

Nach STAMM (61) (1969) tritt in der Schwangerschaft eine Zunahme sämtlicher Gerinnungsfaktoren auf. Die Erhöhung bezieht sich auf: Gerinnungszeit, Prothrombinkomplex, Faktor I, II, V, VII, X und Thrombocyten. Die Zunahme betrage rund 50 %. Die Erhöhung beginne im zweiten Schwangerschaftsviertel, erreiche zur Zeit der Geburt ihr Maximum und normalisiere sich wieder in der dritten Woche post partum.

BONNAR, McNICOL und DOUGLAS (11) beobachteten die Koagulation und den Fibrinolysemechanismus während und nach normalem Geburtsverlauf. In den letzten Stadien der Schwangerschaft sei die Konzentration des Plasmafibrinogens und der Faktoren VII und X erhöht, die Faktor VIII-Aktivität sei ebenfalls erhöht. Die fibrinolytische Aktivität sei während der späten Schwangerschaft und während der Wehen vermindert und normalisiere sich im frühen Puerperium. Die Autoren konnten anhand ihrer Beobachtungen zeigen, daß die entscheidenden Veränderungen in der Koagulation und im fibrinolytischen System während des aktuellen Geburtsprozesses stattfinden.

Im frühen Puerperium findet ein sekundärer Anstieg des Fibrinogenspiegels statt. Die Plättchenzahl steigt markant an. Während des Puerperiums ist die Anzahl der thromboembolischen Komplikationen viermal größer als während der Schwangerschaft.

Über die Rolle der Mucopolysaccharide der Gefäße in bezug auf den hämostatischen Mechanismus der Östrogene berichtete RONA (56) 1963. Er schreibt den arteriellen Mucopolysacchariden eine grundlegende, jedoch geringe antikoagulative Aktivität zu, und zwar aus der Erfahrung

heraus, daß die vasculären sauren Mucopolysaccharide strukturell dem Heparin nahe verwandt sind. Nach (53) RAPOPORT besteht die Ähnlichkeit der sauren Mucopolysaccharide zum Heparin nicht nur im chemischen Aufbau, sondern auch in ihrem Stoffwechsel.

RONA weist darauf hin, daß viele Autoren die Akkumulation der sauren Mucopolysaccharide als ein frühes morphologisches Zeichen der Arteriosklerose ansehen. Die sauren Mucopolysaccharide beteiligen sich an der Bildung des Fibrinoids.

Östrogene beeinflussen den Endprozeß und die Hyaluronsäurezusammensetzung des Bindegewebes. So gesehen, beruht der hämostatische Mechanismus der Östrogene auf einer qualitativen Veränderung der Grundsubstanz und nicht einfach in einer Anhäufung saurer Mucopolysaccharide in der Intima.

Nach Berichten von ASBOE-HANSEN (4) und RAPOPORT (53) verursachen Östrogene einen Anstieg der sauren Mucopolysaccharide in allen Bindegeweben.

Dieser Effekt scheint durch Progesteron neutralisiert zu werden.

Die Wirkung von Schwangerschaft und "Enovid"-Behandlung auf die Gefäßwand studierte DANFORTH (16) 1964 in Tierversuchen. Es wurden sowohl bei graviden, als auch bei "Enovid"-behandelten Kaninchen alle untersuchten Gefäße (Aortenbogen, Aorta descendens, Cerebralarterie und -vene, Milzarterie und -vene und Femoralarterie und -vene) größer und dilatiert gefunden.

Die glatte Muskulatur war signifikant vermehrt. Die elastischen Fasern schienen weniger elastisch.

Die Wirkungen oraler Kontrazeptiva auf Serumlipide und Lipoprotein-Spiegel studierten 1966 WYNN (72) und Mitarbeiter. Die untersuchten Frauen wurden nach Altersgruppen erfaßt. Die 20 bis 29 Jahre alten Frauen bildeten die eine Gruppe, die zweite Gruppe bestand aus 30- bis 39-jährigen Frauen. Bei beiden Altersgruppen wurde eine augenfällige Erhöhung der Serum-Triglyceride gefunden. Die Serumlipid- und Lipoproteinveränderungen bei beiden Testruppen zeigten ähnliche Veränderungen, wie sie in späteren Stadien der Schwangerschaft vorkommen. Die Unterschiede bestanden in der Quantität.

In der Schwangerschaft seien sowohl Serum-Triglyceride als auch Gesamtcholesterin bemerkenswert erhöht, während unter Ovulationshemmern die Erhöhung der Serum-Triglyceride größer war als die des Serumcholesterins.

Über den Mechanismus der Triglyceriderhöhung durch orale Kontrazeptiva veröffentlichten HAZZARD (26) et al. 1969 einige Ergebnisse. Auch sie fanden bei 9 von 10 Frauen während einer zweiwöchigen hormonalen Behandlung einen erhöhten Triglyceridspiegel. Zum gleichen Zeitpunkt wurde eine verminderte "post heparin lipolytic activity" gefunden. Der basale immuno-reaktive Insulin-Spiegel war in 8 von 10 Fällen erhöht. Eine vergleichbare Erhöhung wurde auch bei alleiniger Östrogen-Therapie gefunden. Die Autoren kommen zu dem Schluß, bei der relativen Hypertriglyceridämie, induziert durch orale Kontrazeptiva, könne es sich um einen verminderten Triglycerid-Abtransport oder um eine vermehrte endogene Triglycerid-Synthese handeln oder um eine Kombination beider Faktoren.

1966 und 1969 stellten WYNN und DOAR (71 u. 73) bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnahmen, eine erniedrigte Glucosetoleranz, sowohl bei oraler, als auch bei intravenöser Glucosebelastung, fest. Die freien Fettsäuren im Plasma, der Plasma-Insulin-Spiegel und der Blutpyruvat-Spiegel wurden erhöht gefunden. Die Autoren halten diese Veränderungen durch ein Glucocorticoidübergewicht für möglich.

In diesem Zusammenhang müssen die Untersuchungen von WILBERT (69) und Mitarbeitern 1969 genannt werden über den "Einfluß oraler Ovulationshemmer auf klinisch-chemische Normalwerte".

Sie fanden unter anderem, daß die Plasma-Corticoide unter Ovulationshemmern ausnahmslos anstiegen und daß der Anstieg von der Östrogenkomponente abhängig sei. Die Veränderungen der chemischen Normalwerte sei in der überwiegenden Zahl durch Alterationen der einzelnen Proteinfractionen im Serum bedingt. Wie die Modifikation der Proteinfractionen im Serum zustande komme, sei nicht bekannt. Es sei vorstellbar, daß es sich teilweise um eine hormonell ausgelöste Enzyminduktion oder auch Enzymhemmung in der Leber handle. Die blutchemischen Werte würden sich zwar im zweiten bis dritten Cyclus nach Absetzen der Medikation normalisieren, ob bei jahrelanger Einnahme nicht Organschäden auftreten, sei ungewiß.

Veränderungen des Blutdruckverhaltens nach einem Jahr oraler Kontrazeption wurden von WEIR (67) 1971 beschrieben. Bei 66 Frauen wurden während der hormonalen Behandlung mit Ovulationshemmern regelmäßig Blutdruckkontrollen vorgenommen. In 50 Fällen wurde ein Anstieg des systolischen Druckes beobachtet, während der diastolische Druck sich nicht signifikant änderte.

Nach WERNING und SIEGENTHALER (68) (1971) wird die Aktivität von Angiotensin II und Aldosteron über eine Erhöhung des Reninsubstrats durch die Östrogene gesteigert. Angiotensin II und Aldosteron supprimieren direkt oder indirekt die Reninsekretion. Der renal-tubuläre antinatriuretische und antidiuretische Effekt der Östrogene wirke ebenfalls depressorisch auf die Reninabgabe. Wird die Reninsekretion nicht eingeschränkt, so entstehe eine zu hohe Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, die eine Hypertonie provoziere.

3. Pathologisch-histologische Befunde

Über Gefäßwandveränderungen bei 20 Frauen im Alter von 18 bis 41 Jahren, die während oraler Kontrazeption an thromboembolischen Komplikationen verstorben waren, berichteten IREY (34) und Mitarbeiter 1970. Sie fanden bei der mikroskopischen Untersuchung der Gefäßwände: in 19 Fällen dreischichtige Thromben, bei darunterliegenden strukturellen und histochemischen Veränderungen der Gefäßwand; bei 4 Frauen Endothelproliferationen und Intimaverdickungen, ohne Veränderungen in der Media oder Adventitia; in einem Fall eine fokale knotenartige Verdickung der Intima, Media und Adventitia.

III. Eigene Untersuchungen

Bei der Sammlung der Fälle sind wir zunächst davon ausgegangen, alle jungen Frauen bis etwa zum 40. Lebensjahr zu erfassen, die in den letzten 2 Jahren einen Schlaganfall erlitten haben. Zu diesem Zweck wurden die neurologischen Kliniken und größeren inneren Abteilungen der Westberliner Krankenhäuser gebeten, die entsprechenden Krankenakten zur Verfügung zu stellen.

Aussortiert wurden die Fälle, bei denen eine cardiogene Ursache, Gefäßprozesse im Sinne einer Panarteriitis nodosa, schwere Arteriosklerose, Lues oder Diabetes mellitus als prädisponierende Faktoren vorlagen. Insulte, die sich während der Gravidität oder in der puerperalen Phase ereigneten, wurden ebenfalls ausgesondert.

In 2 der insgesamt 35 erfaßten Schlaganfälle konnte ein möglicher Zusammenhang des Insults mit der Einnahme von Ovulationshemmern nicht geklärt werden, da beide Frauen verstarben und eine Fremdanamnese lückenhaft blieb.

Von 30 Patientinnen mit Schlaganfällen, die für diese Analyse in Frage kamen, standen 25 bei Eintritt des Krankheitsereignisses unter der Einwirkung von Ovulationshemmern. 5 Frauen erkrankten ohne hormonelle Behandlung an einem ischämischen Insult, die Ursache des Insultes konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob diese durch Ausbildung autochthoner Thromben oder durch eine passagere Kreislaufinsuffizienz ausgelöst wurde. Von den 25 Schlaganfällen unter Kontrazeptiva ereignete sich 1 im Jahre 1969, 16 Fälle wurden 1970, 8 Fälle 1971 registriert.

Die Kasuistik ist in den folgenden Tabellen aufgeführt.

Die Kasuistik der 5 Fälle mit zerebralen Insulten, deren Ätiologie ungeklärt blieb, wird an dieser Stelle kurz geschildert.

Fall a): 31 Jahre. Plötzliche Hemiparese rechts. 10 Tage zuvor fast täglich kurzdauernde Amaurose des linken Auges. Angiographischer Befund: Verschuß der Arteria carotis interna links.

Fall b): 35 Jahre. Plötzliche Entwicklung einer linksseitigen Hemiparese mit zentraler Facialisparese.
Diagnose: akute zerebrale Durchblutungsstörung.
Eine Angiographie wurde nicht durchgeführt.

Fall c): 40 Jahre. Plötzliche Hemiparese links und motorische Sprachstörungen.
Angiographischer Befund: normales Angiogramm,
Diagnose: Kurzfristige Durchblutungsstörung im Bereich der Arteria cerebri media.

Fall d): 43 Jahre. Eine Woche vor stationärer Aufnahme kurzfristige psychische Verwirrung und fragliche Facialisparese. Am Erkrankungstag plötzliche Bewußtlosigkeit, langsame Ausbildung einer Hemiparese rechts. Motorische Aphasie, sensorische Dysphasie.
Angiographischer Befund: Verschuß der linken Arteria cerebri media.

Fall e): 43 Jahre. Plötzliche Ausbildung einer Hemiparese rechts.
Normales Angiogramm.

Tab. 2: Kasuistik der Schlaganfälle nach Einnahme von Ovulationshemmern

Casus	Alter	Ovulationshemmer	Dauer d. Einnahme	neurologischer Befund
1	19 J.	Eugynon	2 Jahre	Hemiparese rechts, Hypästhesie der gesamten rechten Körperseite.
2	24 J.	Eugynon	2 Jahre	Hyperalgesie, Hypästhesie perioculär links, Pallanästhesie abwärts Th ₁₀ . Hyperreflexie an den unteren Extremitäten, rechts mehr als links. Beim AHV geringe Pronations-tendenz rechts. Stimmbandpa-rese links.
3	26 J.	Anovlar	5 Jahre	Fragliche Facialismundast-schwäche links. Sensible Jackson-Anfälle rechts. EEG: diskrete Hinweise für einen Herd links temporo-parietal.
4	27 J.	Eugynon	2 Jahre	Brachio-facial-betonte Hemi-parese links.

anglographischer Befund	Anamnese
Keine eindeutigen Zeichen eines Gefäßprozesses oder einer Raumforderung.	Seit 2 Jahren, bis Juni 1970, Einnahme eines Kontrazeptivums. Einnahmepause von Juni bis Juli 1970. 19 Tage nach erneuter Einnahme Blutung. 14 Tage später plötzlich Sensibilitätsstörungen in der rechten Körperseite.
Angiographie nicht durchgeführt. Verdacht auf Durchblutungsstörung im Vertebralis-Basilaris-Bereich.	Im Dezember 1969 starke Hals- und Schluckbeschwerden. Anfang 1970 Kopfschmerzen links parietal, bis in die Schulter hineinstrahlend. Seit März 1970 Heiserkeit bei Kopfhaltung nach rechts durch Lähmung des linken Stimmbandes.
Unregelmäßiger Verlauf der Arteria callosomarginalis links.	Seit 5 Jahren rezidivierende Kopfschmerzen, vorwiegend linksseitig. Vor 3 Jahren flüchtige Parese des rechten Armes m. Sprachstörungen. 5 Monate vor stationärer Aufnahme erneute flüchtige Parese des r.Armes m.Sprachstörungen
Verschluß der Arteria cerebri anterior rechts. Konturenunregelmäßigkeiten u. Kalibereinigungen im Carotissiphonbereich rechts sowie im Bereich der Arteria cerebri media rechts. Verdacht auf fibromuskuläre Hyperplasie der Gefäßwand der A. cerebri media re.	In den Wochen vor dem Ereignis Leistungsminderung, Müdigkeit, hin und wieder leichte Kopfschmerzen mit Schwindelanfällen. Am Erkrankungsstag matt und müde. Beim Schneefegen plötzlich Schwarzwerden vor den Augen. Pat. stürzte und konnte sich aus eigener Kraft nicht mehr erheben. Schweregefühl im linken Arm.

Casis	Alter	Ovulations- Kammer	Dauer d. Eingriffe	neurologischer Befund
2	27 J.	Eugynon 21 Eugynon 28	2 Jahre	leichte Facialisparese links, armbetonte Hemiparese links mit Spastik des Armes.
3	28 J.	Arterial Falloren	6 Monate 1 Jahr	Facialis Mundastparese rechts, armbetonte schlaffe Hemipare- se rechts, Verminderung aller Sensibilitätsqualitäten rechts. Aphasie, vorwiegend motorisch.
4	28 J.	Arterial	6 Monate	Homonyme obere Quadranten- anopsie nach links.
5	29 J.	Arterial	1 Jahr	Durchgehende Hemiplegie links, flugholche Gesichtsp- sie nach links.

angiographischer Befund	Anamnese
Hochgradige Stenosierung der Arteria cerebri media rechts im Bereich der T-Gabel.	Eine Woche vor dem Ereignis Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Paradoxe Hitze- und Kältegefühle. Hin und wieder Taubheitsgefühl im linken Daumen. Dann Schweregefühl in der rechten Hand, Verkrampfung der Finger. Einen Tag später Finger- und Handmuskulatur mittelgradig paretisch, krampfartige Schmerzen im linken Oberarm. 24 Stunden später Parese des linken Armes und linksseitige Facialisparese.
Thrombose der Arteria cerebri media links.	Während der Einnahme von Anovlar häufig Kopfschmerzen, zeitweilig Flimmern vor den Augen. Aus diesem Grunde Umstellung auf Estirona. Gute Verträglichkeit. Nach 1 Jahr akuter Verschluß der Arteria cerebri media.
Angiographie wurde nicht durchgeführt. Verdacht auf Thrombose der Arteria cerebri posterior.	Am Tag der Erkrankung leichte Kopfschmerzen. Plötzlich Einschränkung des Sehvermögens, dabei reißendes Kopfschmerzgefühl.
Partieller Verschluß der Arteria cerebri media rechts.	Während der Einnahme des Ovulationshemmers kam es zu einer flüchtigen Hemiparese links. Daraufhin Absetzen des Kontrazeptivums. Nach 1 Jahr plötzlich Drehschwindel, Benommenheit, Schwarzwerden vor den Augen. Pat. stürzte auf die linke Seite. Nach dem Sturz war die linke Seite gelähmt und gefühllos.

Casus	Alter	Ovulations- hemmer	Dauer d. Einnahme	neurologischer Befund
9	30 J.	Ovulen	26 Monate	Homonyme Hemianopsie nach rechts.
10	30 J.	Ovanon	2 Jahre	Homonyme Hemianopsie nach rechts.
11	32 J.	unbekannt	3/4 Jahr	Generalisierte Krampfanfälle (Status epilepticus).

angiographischer Befund	Anamnese
Verschluß der Arteria cerebri posterior links.	Ca. alle 3 Wochen linksseitige Migräne, Übelkeit. (Nach Geburten waren diese Beschwerden nur sehr selten.) Nach dem letzten Einnahmezyklus keine Abbruchblutung, gynäkologische Operation. 1 Tag nach der Operation Flimmern vor den Augen, am 2. Tag Sehstörung beim Blick nach rechts.
Stenose der Arteria cerebri posterior rechts.	Seit 1961 bei Überanstrengung leichte Kopfschmerzen. 1969 bei einem Autounfall Fraktur des VII. BWKs und Commotio cerebri mit Kopfplatzwunde. Seit 1 Jahr heftigere und häufigere Kopfschmerzen mit Schwindelgefühl und gelegentlichem Ohrensausen. Am Tag des Krankheitsereignisses plötzliches Schwindelgefühl, Kraftlosigkeit im rechten Arm, Einschränkung des Sehvermögens.
Sektionsbefund: Sinusthrombose im Sinus rectus und Sinus transversus mit Apposition auf Sinus longitudinalis sup. Todesursache Subarachnoidalblutung. Zentraler Tod.	2 Tage vor der stat. Aufnahme Drehschwindel u. Kopfschmerzen, starkes Erbrechen. Am Aufnahmetag starke Übelkeit, plötzliche Bewußtlosigkeit u. generalisierte Krampfanfälle. Der Status epilepticus konnte medikamentös unterbrochen werden. Nach ruhiger Nacht plötzliche zentrale Atemlähmung, Exitus letalis.

Casus	Alter	Ovulations- hemmer	Dauer d. Einnahme	neurologischer Befund
12	33 J.	Aconcen	4 Jahre	Spastische Hemiparese links. Facialislähmung links. Dysphasie.
13	33 J.	Eugynon	26 Monate	Zentrale Facialisparese links, Hemiparese links.
14	34 J.	Eugynon	1 1/2 J.	Spastische Hemiparese links.

Angiographischer Befund	Anamnese
Verschluß der Arteria cerebri media rechts.	Seit 4 Jahren Kopfschmerzen, in letzter Zeit täglich. Sehstörungen auf dem linken Auge. 4 Monate vor stationärer Aufnahme Krämpfe der Gesichtsmuskulatur links. Oftmals Müdigkeit und Mattigkeit. Am Erkrankungsstag morgens plötzliche Hemiparese links.
Verschluß der Arteria cerebri media rechts.	11 Monate vor der Erkrankung flüchtige Hemiparese rechts. Periodisch auftretende Kopfschmerzen rechts. Am Erkrankungsstag stärkere Kopfschmerzen als sonst. Morgens beim Aufstehen plötzliche Hemiparese links.
Hochgradige Stenose der Arteria cerebri media rechts im Keilbeinabschnitt. Als Nebenbefund: hypoplastische Arteria cerebri anterior links, bei doppelter Anlage der rechten.	Seit dem 12 Lebensjahr oft Kopfschmerzen. 1/4 Jahr vor der Erkrankung labiler Hypertonus. Am Erkrankungsstag plötzliche Schwindelanfälle, danach brachio-facial-betonte Hemiparese links. Rasche Rückbildung, Entlassung auf eigenen Wunsch. 4 Wochen später komplette Hemiparese links. Unter stationärer Behandlung langsame Rückbildung der Parese. Nach 7 Wochen plötzliche Subarachnoidalblutung, dadurch durchgehende Hemiplegie links und Psychosyndrom.

Casus	Alter	Ovulations- hemmer	Dauer d. Einnahme	neurologischer Befund
15	34 J.	Anovlar Eugynon	5 Jahre 2 Jahre	Homonyme Hemianopsie nach rechts. Vorwiegend motorische Aphasie.
16	35 J.	Eugynon	2 Jahre	Diskrete Hemiparese rechts.
17	36 J.	Eugynon	13 Monate	Motorische Aphasie. Gering- fügige zentrale Facialispa- rese rechts. Hypoglossuspa- rese rechts. Hemiparese rechts

angiographischer Befund	Anamnese
unauffälliges Angiogramm.	5 Tage vor der Erkrankung Nackenschmerzen. Depressive Verstimmung. Am Erkrankungstag während der Arbeit plötzlicher Verlust des Sehvermögens rechts, danach Sprachstörungen im Sinne einer motorischen Aphasie. Zustand dauerte 1/2 Stunde. Danach Abgeschlagenheit und Antriebslosigkeit. Am folgenden Tag erneut Sehstörung rechts während der Hausarbeit, anschließend Kopfschmerzen und Sprachstörungen.
Unauffälliges Angiogramm.	3 Tage vor der Erkrankung starke Kopfschmerzen in der linken Kopfhälfte, die nach rechts ausstrahlten. In der Nacht zum Erkrankungstag beim Gang zur Toilette plötzliche Übelkeit, Bewußtlosigkeit.
Verschluß der Arteria carotis interna links an ihrem Abgang. 4 Monate später Verschluß der Arteria carotis interna rechts.	3 Wochen vor der Erkrankung flüchtige Schwäche des rechten Armes u. Beines, außerdem Sprachstörungen. Am Erkrankungstag morgens Unwohlsein. Während der Arbeit plötzlicher Schwindelanfall und Sprachstörung. Stationäre Aufnahme und operative Desobliteration der linken Carotis interna. Komplikationsloser Verlauf, gute Rückbildung der neurologischen Symptomatik. 4 Monate später Hemiparese links durch Verschluß der rechten Arteria carotis interna.

Casus	Alter	Ovulations- hemmer	Dauer d. Einnahme	neurologischer Befund
18	36 J.	Eugynon Estirona Eugynon 21	insges. 4 Jahre	Dysphasische Störungen. Hemi- parese rechts, armbetonte Hemiparese links.
19	40 J.	unbekannt	5 Jahre	Brachio-facial-betonte spa- stische Hemiparese rechts. Totale Aphasie.
20	41 J.	Eugynon	1 Jahr	Hemiparese links.

angiographischer Befund	Anamnese
Extreme stenosierende Veränderung im Endabschnitt der Arteria carotis interna rechts u. an den Basisgefäßen. Lumina der größeren Hirngefäße eingeengt.	4 Tage vor der stationären Aufnahme morgens Schwächegefühl im rechten Arm, Schweregefühl im rechten Bein, Gangunsicherheit, gleichzeitig erschwertes Sprachvermögen. 3 Tage später Lähmung d. linken Armes und Schwäche des linken Beines.
Verschuß der Arteria carotis interna links.	Zwei Tage vor dem Ereignis Schwindelgefühl, Kopfschmerzen. Am Erkrankungsstag wurde Pat. auf dem Boden liegend in der eigenen Wohnung aufgefunden, nachdem in der Nacht zuvor Alkohol getrunken worden war. Bei der Aufnahme bestand sensorische und motorische Aphasie und spastische, brachio-facial-betonte Hemiparese rechts.
Hochgradige Stenose der Arteria cerebri media rechts kurz nach ihrer Teilungsstelle in ihrem gesamten Verlauf.	Am Erkrankungsstag abends plötzliches Versagen der Beine. Bis zum folgenden Morgen Halbseitensymptomatik mit Hängen des linken Mundwinkels, Schwäche der linken Hand, Vorbeizeigen, Vorbeigreifen.

Casus	Alter	Ovulations- hemmer	Dauer d. Einnahme	neurologischer Befund
21	42 J.	Noracyclin 22 (?)	1 Jahr	Zentrale Facialisparese rechts, Hypoglossusparese rechts, Hemiparese rechts, Arm plegisch. Flüchtige He- miparese links.
22	46 J.	Eugynon 21 Progynon	3 Jahre im In- tervall	Abschwächung des Cornealre- flexes links. Brachio-facial- betonte Hemiparese links. Flüchtige rechtsseitige Hemi- parese.
23	48 J.	Anovlar Presomen	3-4 J. 4-5 J.	Hemiparese rechts mit Beto- nung der unteren Extremität. Generalisierte Hyperalgesie. Dysphasie.

angiographischer Befund	Anamnese
Verschuß der Arteria carotis interna links an der Teilungsstrecke, Verschuß der Arteria vertebralis links, Verschuß der Arteria femoralis superficialis rechts.	6 Monate vor stationärer Aufnahme Durchblutungsstörungen im rechten Fuß. Rückbildung innerhalb von 6 Wochen unter lokaler Behandlung. 5 Monate später zunehmende Schwäche der rechten Hand. Zunehmende Kopfschmerzen, häufiges Erbrechen, Sprach- und Schluckbeschwerden. Ausbildung einer brachio-facial-betonten Hemiparese rechts, dann auch flüchtige Hemiparese links. 1 Tag später Durchblutungsstörungen im rechten Fuß. Gefäßrekonstruierende Operation. Fortschreiten der Gangrän des Unterschenkels. Nach 20 Tagen Ablatio cruris.
Kleine Stenose der Arteria carotis interna rechts, 1 cm nach der Bifurkation. Verschuß der Arteria cerebri media rechts. Hypoplasie der Arteria vertebralis rechts. Inhomogene Kontrastierung der Arteria subclavia sinistra nach dem Abgang des Truncus thyreocervicalis.	Zwei Wochen vor stationärer Aufnahme Schwindelgefühl. Behandlung mit Kreislaufmitteln und Valium. Nach 1 Woche Parästhesien in den Fingern der rechten Hand, "Absterben" der Finger III, IV, V der linken Hand. Am Aufnahmetag brachio-facial-betonte Hemiparese links. Stuhlinkontinenz. 1 Tag später Parese des linken Beines. Nach einigen Tagen rechtsseitige Hemiparese, die sich rasch zurückbildete.
Nur partielle Füllung d. Arteria calloso-marginalis links an ihrem Ursprung.	Aus vollem Wohlbefinden nach dem Genuß von 2-3 Gläsern Alkohol plötzliche Bewußtlosigkeit von 5 Min. Dauer. Danach Lähmung d. rechten Körperseite u. psychische Veränderung. Stat. Aufnahme. 5 Tage später Lungenembolie rechts.

Casus	Alter	Ovulations- hemmer	Dauer d. Einnahme	neurologischer Befund
24	48 J.	Anovlar	8 Jahre	Anisocorie links weiter als rechts. Hypästhesie im Tri- geminusbereich V 2 und 3 links. Parese und Sensibili- tätsstörung der linken Hand.
25	48 J.	Eugynon	6 Jahre	Hemianopsie nach rechts. Hypästhesie im Bereich des Nervus Trigemini rechts. Facialisschwäche rechts, la- tente Hemiparese rechts. Mnestische Aphasie.

angiographischer Befund	Anamnese
unauffälliges Angiogramm.	Beim Aufstehen nachts plötzliches Schlaffwerden des linken Armes. Benommenheit. 5 Tage später nachmittags flüchtige Mißempfindungen in beiden Armen. Am Abend desselben Tages Schwäche im linken Bein, Mißempfindungen im linken Arm, gleichzeitiges Schlaffwerden. Zunächst ambulante Behandlung, etwa 3 Wochen später stationäre Aufnahme.
Partieller Verschuß der Arteria cerebri media links vor ihrer Teilungsstelle.	2 Wochen vor stationärer Aufnahme zunehmende Kopfschmerzen. Später wurden Sprachstörungen und Gesichtsfeldausfälle angegeben. Die Sprachstörungen nahmen bis zur stationären Aufnahme zu.

IV. Ergebnisse

1. Besonderheiten zur Anamnese

a) Auffälligkeiten in der Familienanamnese:

In zwei Fällen (Nr. 3 und 22) liegt bei den Müttern ein Altersdiabetes vor.

Die Großeltern mütterlicherseits von Fall Nr. 5 verstarben an einem Schlaganfall bei Hypertonus. Mutter und Bruder leiden an einem Hypertonus.

Ebenfalls einen apoplektischen Insult erlitt die Großmutter von Patientin Nr. 8.

Der Vater von Fall Nr. 24 verstarb an einem Herzinfarkt.

Alle anderen Patientinnen hatten eine unauffällige Familiengeschichte.

b) Bemerkungen zur Eigenanamnese:

6 Wochen vor dem Eintritt des zerebralen Insultes hatte sich die Patientin Nr. 17 einer Alkoholentziehungskur unterzogen. Frau M.W. (Nr. 22) erkrankte im Alter von 12 Jahren an Gelbsucht und Nierenbeckenentzündung.

7 Monate vor dem Eintritt des Schlaganfalls erlitt Patientin Nr. 19 bei einem Autounfall ein stumpfes Thoraxtrauma.

Kopfschmerzen bestanden seit längerem in 3 Fällen.

Im Fall Nr. 14 litt die Patientin seit dem 12. Lebensjahr, im Fall Nr. 16 seit 7 Jahren unter Kopfschmerzen. Migräneartige Schmerzen seit dem Jugendalter gab Frau I.G. (Nr. 21) an. Außerdem erkrankte sie mit 16 Jahren an Gelbsucht.

Die Patientin Nr. 20 mußte 6 Jahre vor dem zerebralen Insult wegen einer Depression mit Carcinophobie

psychiatrisch behandelt werden. Die Therapie soll mit Elektroschocks durchgeführt worden sein. Ein Hypertonus bestand im Fall Nr. 5 seit 6 Jahren, im Fall Nr. 18 seit 10 Jahren. Bei der Patientin Nr. 23 wurde 1953 ein Hypertonus festgestellt. Außerdem erkrankte sie im Jahre 1960 an einer Nierenaffectation und leide seit 1965 an Herzrhythmusstörungen. Bei der Patientin Nr. 8 wurde im Alter von 23 Jahren eine Toxoplasmose diagnostiziert.

c) Nikotingebrauch:

12 der 25 Frauen gaben an, täglich zu rauchen. Der Zigarettenkonsum betrug bei Nr. 2 und Nr. 12 5 bis 6 Zigaretten, bei Nr. 3, 13, 14, 17 und 21 10 bis 20 Zigaretten pro die. Bis 40 Zigaretten verbrauchten 3 Frauen (Nr. 5, 8, 24).

d) Graviditäten:

Von 25 Frauen hatten 18 ein bis zwei normale, komplikationslose Schwangerschaften und Geburten überstanden. Zwei Patientinnen (Nr. 7 und 17) hatten bis zum Zeitpunkt der Erkrankung eine Fehlgeburt, eine weitere (Nr. 21) zwei Fehlgeburten durchgemacht. Bei der Patientin Nr. 18 trat eine Präeklampsie auf, so daß die Entbindung durch Sectio caesaria erfolgen mußte.

2. Erkrankungsalter

Von 25 Fällen zerebraler ischämischer Insulte waren 10 Frauen zum Zeitpunkt der Erkrankung 19 bis 30 Jahre alt.

9 Frauen erkrankten im Alter von 32 bis 40 Jahren, 6 im Alter von 41 bis 48 Jahren.

Ein Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen der 19- bis 30-jährigen und der 31- bis 40-jährigen in der Erkrankungshäufigkeit kann nicht festgestellt werden.

3. Art der eingenommenen Präparate und deren Anwendungs- häufigkeit

Bei unseren Fällen wurden Kombinations- und Sequenzpräparate verwendet. Die einzelnen Präparate, deren chemische Zusammensetzung und die Häufigkeit der Anwendung zeigt die Tabelle 3 (siehe unten).

Am häufigsten kam bei unseren Patientinnen das Eugynon zur Anwendung (15). Anovlar wurde fünfmal, Estirona zweimal verwendet.

17 der 25 Frauen hatten vom Beginn ihrer oralen Kontrazeption bis zu ihrer Erkrankung ein einziges Präparat verwendet, 4 wechselten während der gesamten Einnahmedauer ein-, Fall Nr. 18 sogar zweimal das Präparat.

In 3 Fällen konnte der Name des Präparates nicht in Erfahrung gebracht werden.

Aus Tabelle 3 geht hervor, daß die Höhe der Östrogendosis nicht allein verantwortlich sein kann für das erhöhte Risiko thromboembolischer Ereignisse; denn die meisten unserer beobachteten Patientinnen (16 von 21) hatten Präparate mit einer Östrogendosis von 0,05 mg Äthinylöstradiol verwendet.

Tabelle 3

Name des Präparates	Östrogen-Gehalt in mg	Gestagen-Gehalt in mg	Häufigkeit d. Anwendung
Anovlar	0,05 Äthinyl- östradiol	4 Norethisteron- azetat *)	5
Eugynon	0,05 Äthinyl- östradiol	0,5 Norgestrel *)	14
Lyndiol	0,075 Mestranol	2,5 Lynöstrenol *)	1
Noracyclin	0,075 Mestranol	2,5 Lynöstrenol *)	1
Ovanon	0,08 Mestranol	2,5 Lynöstrenol *)	1
Ovulen	0,1 Mestranol	1,0 Ethinodiol- diazetat	1
Aconcen	0,1 Mestranol	3,0 Chlormadinon- azetat	1
Est/firona	0,1 Mestranol	1,5 Chlormadinon- azetat	2
Presomen			1
Progynon			1
unbekannt			3

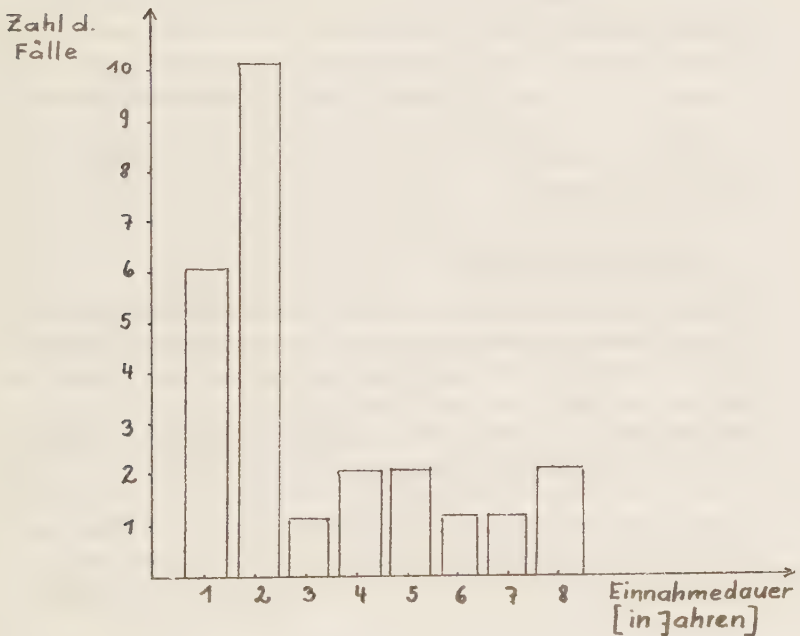
*) diese Gestagene werden teilweise zu Östrogenen metabolisiert (LAURITZEN)

4. Einnahmedauer

Die Einnahmedauer der Ovulationshemmer schwankte bei unseren Fällen zwischen 6 Wochen und 8 Jahren, wobei ein Gipfel der zerebralen Ereignisse nach einer Medikationsdauer von 2 Jahren liegt.

Die nachfolgende graphische Darstellung soll diese Beobachtung zum Ausdruck bringen.

Abb. 1: Zahl der Fälle in Abhängigkeit von der Einnahmedauer



Die meisten zerebralen Insulte ereigneten sich nach unseren Beobachtungen innerhalb von 6 Wochen bis 2 Jahren. Dies kann auch damit zusammenhängen, daß die Antikonzeptiva in den letzten Jahren immer häufiger gebraucht werden.

In 6 von 25 Fällen betrug die Einnahmedauer 6 Wochen bis 1 Jahr. 10 von 25 Patientinnen standen bis zum Auftreten des Insultes 1 1/2 bis 2 Jahre unter hormonaler Medikation. Insgesamt 9 Frauen hatten die Ovulationshemmer zwischen 3 und 8 Jahren eingenommen.

Eine Beziehung zwischen der Häufigkeit der Insulte, der Einnahmedauer und dem Lebensalter der Patientinnen zum Zeitpunkt des Krankheitsereignisses ist in unseren Fällen nicht ersichtlich. Es erkrankten die 19- bis 30-jährigen Frauen nach einer Einnahmedauer von 6 Wochen bis 5 Jahren, die 31- bis 40-jährigen nach 9 Monaten bis 7 Jahren. Die 41 bis 48 Jahre alten Patientinnen hatten den Insult nach 1- bis 8-jähriger oraler Kontrazeption erlitten. Somit mußte auf eine individuelle Disposition geschlossen werden.

5. Prodromalerscheinungen

Bei unseren 25 Frauen, die während der oralen Kontrazeption an zerebralen Gefäßverschlüssen erkrankten, konnten keine spezifischen Prodrome gesehen werden. In den meisten Fällen traten die gleichen Vorzeichen mit gleicher Variabilität auf, wie sie bei zerebralen Insulten arteriosklerotischer Genese zu finden sind.

13 von 25 Patientinnen litten einige Tage bis Wochen vor dem Krankheitsereignis unter leichten bis starken Kopfschmerzen, teilweise mit Schwindelanfällen einhergehend.

Augensymptome wurden zweimal angegeben, vermehrte Müdigkeit und Abgeschlagenheit einmal, paradoxe Hitze- und Kältegefühle einmal, depressive Verstimmung zweimal. Dreimal traten Wochen bis Monate vorher flüchtige Hemiparesen, in 2 Fällen auch Sprachstörungen auf.

2 Patientinnen erlitten den Schlaganfall aus vollem Wohlbefinden, ohne Prodromalerscheinungen, bei einer weiteren Patientin traten unter der Einnahme von Anovlar häufig Kopfschmerzen auf, so daß sie auf Estirona umgestellt und keine Nebenwirkungen empfand. Nach einem Jahr trat dann akut der Gefäßverschluß ein.

6. Neurologische Syndrome

Das klinische Bild der Schlaganfälle zeigte keine Besonderheiten. Die neurologischen Befunde sind in der Tab. 2 beschrieben worden.

Danach gehören die Hemiparesen (18 von 25) zu den häufigsten klinischen Bildern. In 2 Fällen wurden sie von Dysphasien, in 5 Fällen von motorischen oder gemischten Aphasien begleitet. Isolierte homonyme Hemianopsien wurden bei 5 Patientinnen diagnostiziert. In 1 Fall standen generalisierte Krampfanfälle, in einem weiteren Fall sensible Jackson-Anfälle im Vordergrund der neurologischen Symptomatik.

Die angiographischen Befunde werden nach Lokalisation und Art der Gefäßverschlüsse und deren Häufigkeit bei den untersuchten Patientinnen in der folgenden Tabelle 4 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Name des Gefäßes	Verschlüsse Anzahl	Stenosen Anzahl	Gesamtzahl
Art.carotis int. <u>li.</u>	2	-	6
re.	1	3	
Art.cerebri med. <u>li.</u>	1	1	11
re.	4	5	
Art.cerebri ant. <u>li.</u>	-	-	1
re.	1	-	
Art.cerebri post. <u>li.</u>	1	-	2
re.	-	-	
Art.calloso- marginalis <u>li.</u>	-	2	2
re.	-	-	
Art.vertebralis <u>li.</u>	1	-	1
re.	-	-	

Aus der Zusammenstellung ist ersichtlich, daß die Arteria cerebri media am häufigsten betroffen war (5 Verschlüsse, 6 Stenosen), wobei die Bevorzugung der rechten Seite auffällt. An zweiter Stelle stehen die Verschlüsse oder Stenosen in der Arteria carotis interna (6), davon 4 rechtsseitig.

7. Laborchemische Untersuchungen über Veränderungen im Gerinnungssystem und im Lipidstoffwechsel

Nur bei insgesamt 10 Patientinnen wurden Untersuchungen des Gerinnungssystems und/oder des Lipidstoffwechsels durchgeführt. Eine Übersicht über die einzelnen Werte gibt die folgende Tabelle wieder.

Tabelle 5

Casus	Alter	Quickwert Norm %	PTT (sec)	Thrombinzeit (sec)	Prothrombin (II) Norm %	Gesamt-Chol. (g/l)	Triglyceride (g/l)
4	27 J.	100	53,1	18,4	100	2,51	0,61
5	27 J.	100				1,42	
6	28 J.		34,7			2,50	1,28
9	30 J.	90	40,2				
14	34 J.	86	42,2			1,90	
20	41 J.	100	28,0	24,0		2,26	
21	42 J.	100	43,0	19,0	100		
22	46 J.	100	43,0			1,98	1,07
24	48 J.					1,10	
25	48 J.					2,28	0,99

3 der 10 Patientinnen hatten zum Erkrankungszeitpunkt einen Quickwert von mehr als 100 Norm %. Bei 7 Fällen zeigte sich

eine signifikant verkürzte partielle Thromboplastinzeit (PTT) als Ausdruck einer Hyperkoagulabilität. Die Thrombinzeit - in 3 Fällen bestimmt - war auffallend verlängert.

Die Werte für Gesamt-Cholesterin (Gesamt-Chol.) und Triglyceride zeigten in den oben angeführten Fällen keine pathologische Veränderung.

Der Kohlenhydratstoffwechsel war verändert bei Frau A.L. (36 Jahre alt) (Nr. 18). Während der insgesamt 4-jährigen oralen Kontrazeption entwickelte sich nach 2 Jahren ein leichter Diabetes mit mäßig erhöhten Blutzuckerwerten. Die Cholesterinwerte waren normal, Glucosurie und Acetonurie wurden nicht beobachtet.

8. Hypertonus

1/4 Jahr vor dem Eintritt des Insultes wurde bei einer Patientin (Nr. 14, 34 Jahre alt) ein labiler Hypertonus diagnostiziert. Am Tag der stationären Aufnahme lagen die Blutdruckwerte bei 190/140 mm Hg. Sie normalisierten sich im Laufe der folgenden Tage.

9. Beobachtungen über Gefäßveränderungen

Bei 2 von 25 Patientinnen konnten Gefäße bzw. Gefäßabschnitte auf strukturelle Veränderungen beurteilt werden.

Im Fall Nr. 17 (36 Jahre alt) wurde bei der Desobliteration der linken Arteria carotis interna ein Stück der Carotisgabel für die pathologisch-histologische Untersuchung entnommen. Die Intima-Mediagrenze war erheblich verkalkt, die Intima zeigte Proliferationen, unregelmäßigen Aufwurf und Verdickungen.

Ähnliche Gefäßveränderungen, jedoch ohne Verkalkungen, ergab die histologische Beurteilung peripherer Gefäße im Fall Nr. 21 (42 Jahre alt). Die Patientin hatte einen Tag nach dem Auftreten eines Verschlusses der Arteria vertebralis sinistra und der Arteria carotis interna sinistra einen akuten Verschuß der Arteria femoralis superficialis dextra erlitten. Wegen fortschreitender Gangrän des rechten Fußes, mußte 20 Tage nach der vorausgegangenen gefäßrekonstruierenden Operation eine Ablatio cruris vorgenommen werden.

In diesem Zusammenhang wurden histologisch untersucht: die Arteria tibialis anterior, die Arteria tibiäis posterior, die Arteria dorsalis pedis und die Arteria interossea.

In allen 4 Arterien wurde die Intima teilweise polsterförmig fibrosiert und verdickt, jedoch nicht verkalkt, gefunden. Die Elastica interna der Arteria tibialis anterior zeigte eine mäßige Aufsplitterung. Diese Veränderungen hatten zu Stenosierungen der Gefäßlumina geführt. Außerdem waren diese Gefäße teilweise durch Thromben verschlossen.

Wenn auch das histologische Material nur in so wenigen Fällen beurteilt werden konnte, liegt doch der Schluß nahe, daß die Gefäßveränderungen, wie sie von DANFORTH und Mitarbeitern in Tierversuchen und von IREY et al. bei autopsischen Untersuchungen gesehen wurden, das gesamte Gefäßsystem betreffen, so auch die zerebralen Gefäße.

V. Diskussion

In den Jahren 1969 bis 1971 wurden in den neurologischen und größeren internen Kliniken Westberlins 25 Frauen mit akuter zerebraler Symptomatik stationär behandelt, die Ovulationshemmer eingenommen hatten. In 24 Fällen wurde als Ursache eine zerebrale arterielle Durchblutungsstörung, in 1 Fall eine ausgedehnte Sinusthrombose und Subarachnoidalblutung gefunden. In allen Fällen konnten Herzvitien und Gefäßprozesse wie Panarteriitis nodosa, Lues, ausgeschlossen werden.

Das Alter der Frauen lag zwischen 19 und 48 Jahren. Alle hatten über einen Zeitraum unterschiedlicher Dauer (6 Wochen bis 8 Jahre) orale Kontrazeptiva eingenommen.

Die zerebralen Durchblutungsstörungen in Form von Gefäßverschlüssen bzw. Stenosen konnten in 18 von 25 Fällen durch Angiographie, in einem Fall durch Autopsie gesichert werden. In 4 Fällen wurde ein unauffälliges Angiogramm gefunden, in 2 Fällen wurde keine Angiographie durchgeführt.

Neben diesen Fällen wurden in dem gleichen Zeitabschnitt nur 5 Schlaganfälle bei Frauen im Alter von 31, 35, 40 und 43 Jahren gesehen, die weder vor, noch zum Zeitpunkt der Erkrankung unter Ovulationshemmern standen. Die Ätiologie dieser Schlaganfälle blieb ungeklärt.

In Übereinstimmung mit den Berichten von MASI und DUGDALE liegt auch nach unseren Beobachtungen das Risiko eines arteriellen zerebralen Gefäßverschlusses bei jungen Frauen unter der Einnahme von Ovulationshemmern um ein Vielfaches höher als bei Frauen, die keine Ovulationshemmer einnehmen.

MASTI und DUGDALE geben ein 6 bis 7 mal höheres Risiko an. Nach INMAN und VESSEY steigt die Morbiditätsrate der Thromboembolien auf das Zehnfache, das Mortalitätsrisiko auf das Sechsfache an. In unseren Fällen liegt das Verhältnis der Schlaganfälle unter Ovulationshemmern zu denen ohne hormonale Kontrazeption wie 25 : 5.

Das Alter der Frauen scheint für das Auftreten von Schlaganfällen unter Ovulationshemmern nicht ausschlaggebend zu sein. 10 von 25 Frauen waren zum Zeitpunkt der Erkrankung zwischen 19 und 30 Jahre alt. 9 Frauen erkrankten im Alter von 31 bis 40 Jahren, 5 im Alter von 41 bis 48 Jahren. Demnach erkrankten die 30- bis 40-jährigen nicht häufiger an einem Schlaganfall als die 20- bis 30-jährigen.

INMAN und VESSEY stellten fest, daß die Mortalitätsrate der Frauen im Alter von 35 bis 44 Jahren nicht nennenswert höher gefunden wurde, als die der Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren.

Setzt man unsere Erkrankungsfälle für die gleichen Altersgruppen fest, dann ereigneten sich 15 Fälle in der Altersgruppe der 19- bis 34-jährigen, 10 in der Gruppe der 35- bis 48-jährigen Patientinnen.

Die Einnahmedauer variiert. (SHAFETY und SCHEINBERG, PROBST, MUMMENTHALER). Jedoch ereigneten sich die häufigsten Insulte nach einer Einnahmedauer von 2 Jahren (SHAFETY und SCHEINBERG, PROBST). Insgesamt 16 von 25 Frauen hatten in unseren Fällen die Ovulationshemmer bis zu 2 Jahren eingenommen.

Einen Unterschied zwischen Sequenz- und Kombinationspräparaten mit gleichen Östrogendosen und dem Thromboembolierisiko konnten INMAN et al. (1970) nicht finden. Ebenso

gab es keine Unterschiede in den Wirkungen von Äthinylöstradiol und Mestranol. DUGDALE und MASI (1971) konnten keinen auffälligen Unterschied beschreiben in der Wirkung der Kontrazeptiva in bezug auf deren Zusammensetzung und der Dosishöhe, im Gegensatz zu INMAN und VESSEY (1968 und 1970) und den Berichten des COMMITTEE on SAFETY of DRUGS, wonach Präparate mit höheren Östrogendosen das Thromboembolierisiko steigern sollten.

Bei unseren beobachteten Fällen wurden insgesamt 19 mal Kombinationspräparate mit Östrogendosen von 0,05 mg Äthinylöstradiol verwendet. Dabei handelte es sich um zwei Präparate, die außer dem Äthinylöstradiol, Gestagene (Norethisteronazetat bzw. Norgestrel) enthalten, die teilweise zu Östrogenen metabolisiert werden (LAURITZEN, INMAN et al.).

Es ist anzunehmen, daß dadurch die Wirkdosis der Östrogene noch erhöht wird. Außerdem ist die Verstoffwechselung der C-17-alkylierten Östrogene durch diese Alkylierung behindert. Somit werden Halbwertszeit und metabolische Clearance verlängert (LAURITZEN).

Andererseits beobachteten POLLER und Mitarbeiter (1971), daß die Plättchenaggregation nach zweijähriger Applikation von Progesteron allein beschleunigt war.

Aus diesen Erfahrungen kann geschlossen werden, daß nicht nur die Östrogene, sondern auch die Gestagene bei entsprechend langer Einnahmedauer Wirkungen auf das Gerinnungssystem ausüben, so daß an eine Summation der Effekte zu denken wäre.

Von einer veränderten Plättchenreaktion sprechen auch DUGDALE und MASI (1971). Nach langem Gebrauch von Ovulationshemmern ist die Aggregation der Plättchen als Antwort auf ADP vermehrt, bedingt durch die Wirkung der Östrogene. Außerdem ist die Blutkoagulabilität erhöht.

Wir fanden bei 7 Patientinnen eine signifikant verkürzte partielle Thromboplastinzeit, als Ausdruck einer Hyperkoagulabilität. In 3 Fällen war die Thrombinzeit auffallend verlängert.

Die Beobachtungen von EGEBERG und OWREN (1963) über eine Verkürzung der Kephalin-Zeit und einen definitiven Anstieg der Faktor VIII-Aktivität unter ~~hormoneller~~ Behandlung, konnten von THOMSON und POLLER (1965) nicht bestätigt werden. Übereinstimmend fanden sie jedoch zunächst einen leichten, vom dritten Behandlungsmonat an jedoch einen signifikanten Anstieg des Faktor VII-Spiegels. Nach THOMSON, POLLER, SIEGENTHALER ist der Faktor VII Bestandteil des Extrinsic-Systems, spielt jedoch bei der normalen Hämostase und Blutgerinnung eine Rolle.

Über die Veränderungen einzelner Gerinnungsfaktoren kann hier keine Aussage gemacht werden, da bei unseren Fällen die entsprechenden Untersuchungen fehlen.

Von Interesse ist die Beschreibung von DUGDALE und MASI und BOLTON, daß das elektrophoretische Verhalten der Plättchen während des Gebrauchs von oralen Kontrazeptiva oder bei alleiniger Applikation von synthetischen Östrogenen verändert ist, nicht aber durch Progesteron oder natürlichen Östrogenen.

Bei einigen Frauen werden in der Schwangerschaft ebenfalls Veränderungen im elektrophoretischen Verhalten der Plättchen beobachtet, aber das Ausmaß der Veränderung ist ge-

ringer, und das Antwortmuster unterscheidet sich von dem unter oralen Kontrazeptiva.

Es wäre denkbar, daß die Reaktion des Organismus auf exogen zugeführte Östrogene stärker ist als auf endogen gebildete. Vergleicht man die Veränderungen unter oraler Kontrazeption mit denen der Gravidität, so ist zu bemerken, daß die Erhöhung der Faktor VII- und X-Spiegel sich nach STAMM im zweiten Schwangerschaftsviertel, nach BONNAR et al. in den letzten Stadien der Schwangerschaft ereignen und zum Zeitpunkt der Geburt ihr Maximum erreichen. Unter oraler Kontrazeption wird ein geringer, doch signifikanter Anstieg des Faktors VII bereits in der ersten und zweiten Behandlungswoche gefunden (THOMSON und POLLER).

Die von DANFORTH in Tierversuchen und von IREY et al. sowie von MCMWENTHALER bei autopsischen Untersuchungen gefundenen Veränderungen der Gefäßwände, konnten wir anhand von Operationsmaterial in 2 Fällen bestätigt finden. Die Intima der untersuchten Gefäße bzw. Gefäßabschnitte zeigte Proliferationen, polsterförmige Fibrosierungen und Verdickungen. Die Elastica interna einer Arteria zeigte Aufsplitterungen.

Nach ASBOE-HANSEN und RAPOPORT verursachen Östrogene einen Anstieg der sauren Mucopolysaccharide in allen Bindegeweben. Nach RONA beteiligen sich die sauren Mucopolysaccharide an der Bildung des Fibrinoids. Östrogene beeinflussen den Endproteß und die Hyaluronsäurezusammensetzung des Bindegewebes.

Es ist anzunehmen, daß die arteriellen Gefäßverschlüsse unter hormonalen Medikation durch zwei Komponenten gleichzeitig oder durch Überlegen einer Komponente entstehen:

1. durch Veränderung der Gefäßwandstruktur und einer damit einhergehenden Verschiebung des Gleichgewichtes im Extrinsic-System,
2. durch Veränderung der Koagulabilität durch eine Erhöhung der Plättchenaggregabilität, also durch Störung des Gleichgewichtes im Intrinsic-System.

Nimmt man für die Wirkung der Östrogene einen ähnlichen Mechanismus an, wie er für andere Hormone von SUTHERLAND und RALL beschrieben wurde, könnte man folgern, daß diese Gefäßveränderungen durch Aktivitätsveränderungen hierfür verantwortlicher Enzyme zustande komme, und der Organismus nicht in der Lage ist, sich diesen neuen Gegebenheiten anzupassen und zu regulieren.

Die Veränderungen der Plättchenaggregation als Antwort auf ADP(DUGDALE und MASI) finden eine Erklärung darin, daß durch ADP die Gestalt der Plättchen sich ändert. Die Plättchen gehen von ihrer Scheibenform in eine mehr kugelige Form über und entwickeln Pseudopodien (MUSTARD und PACKHAM).

WYNN und Mitarbeiter fanden bei Frauen unter hormonaler Kontrazeption Erhöhungen der Triglyceride und des Serum-Cholesterins. Ebenfalls beobachtete HAZZARD solche Veränderungen.

Unsere Patientinnen zeigten während der stationären Behandlung keine pathologischen Werte für Triglyceride und Gesamt-Cholesterin.

Daß orale Kontrazeptiva Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausüben, beschrieben WYNN und Mitarbeiter 1966 und 1969. Eine Patientin entwickelte nach 2 Jahren der insgesamt 4-jährigen oralen Kontrazeption einen leichten Diabetes mellitus.

Das klinische Bild der Schlaganfälle nach Einnahme von Ovulationshemmern unterscheidet sich in keiner Weise von den Schlaganfällen anderer Genese. Die Symptomatik ist genauso vielfältig und variiert je nach der Lokalisation der Durchblutungsstörung. Von den 115 in der Literatur geschilderten Insulten sprechen 82 für einen Großhirn-insult, 12 zeigten ein Vertebralis-Basilaris-Syndrom (BICKERSTAFF und HOLMES, COLE, ASK-UPMARK, MUMMENTHALER et al., KRANKENHAGEN und KÖHLER).

Wir fanden bei 23 von 25 Patientinnen einen Großhirninsult, in 2 Fällen ein Vertebralis-Basilaris-Syndrom.

Unter den Großhirninsulten werden Hemiparesen am häufigsten gesehen (MUMMENTHALER et al.).

18 von 25 Patientinnen zeigten bei uns eine Hemiparese bzw. eine Hemiplegie, in 2 Fällen von Dysphasien, in 5 Fällen von motorischen oder gemischten Aphasien begleitet. 5 von 25 hatten eine homonyme Hemianopsie. Bei der ausgedehnten Hirnvenenthrombose standen generalisierte Krampfanfälle im Vordergrund, in einem Fall wurden sensible Jackson-Anfälle diagnostiziert.

Die zerebralen Gefäßverschlüsse bzw. Stenosen wurden in 16 von 25 Fällen durch Angiographie, in einem Fall durch Autopsie gesichert. In 5 Fällen waren 2 und 3 Gefäße gleichzeitig betroffen. In einem Fall ereigneten sich 2 zerebrale und 1 peripherer Verschuß unmittelbar hintereinander. In 2 Fällen traten die Durchblutungsstörungen intermittierend auf, trotz Absetzen der Hormonpräparate.

Auch ILLIS (1965) beschrieb Symptome einer intermittierenden Insuffizienz trotz Absetzen der Medikation.

Wie auch in der Literatur ersichtlich (siehe Tab. 1), fanden wir in Übereinstimmung auffallend oft die Arteria cerebri media betroffen (10 von 25). Im Gegensatz zu den ischämischen Insulten arteriosklerotischer Genese, bei denen die Arteria carotis Prädilektionsort für Verschlüsse ist (NAAL), fanden wir die Carotis nur in 6 von 25 Fällen betroffen. Ein Vertebralisverschluß konnte nur in 1 Fall angiographisch gesichert werden.

Bemerkenswert ist auch, daß die rechte Seite, sowohl bei der Arteria cerebri media, als auch bei der Arteria carotis interna öfter betroffen war (8 von 10 und 4 von 6).

SINDERMAN et al. beobachteten in ihrer Studie ein Überwiegen der Arteria cerebri media-Synndrome bei Patienten um das vierzigste Lebensjahr und darunter, während jenseits des vierten Dezeniums die Carotisverschlüsse überwiegen.

In 4 Fällen fanden wir ein unauffälliges Angiogramm. Vermutlich entstanden diese Durchblutungsstörungen durch Ablösen von aufsitzenden Plättchenaggregaten im Carotis- bzw. in einem Fall im Subclaviabereich. Diese Plaques könnten dann weiter distal (in der Arteria cerebri media, anterior oder in 1 Fall im Basilarisbereich) kurzfristige Verlegungen der Lumina verursacht haben, ehe es zur Auflösung dieser Thromben kommen konnte. Nach einigen Tagen waren diese Vorgänge angiographisch nicht mehr zu erfassen.

Die Auffassung über embolische Ereignisse aus abhängigen Gefäßen wird von LHERMITTE und Mitarbeitern, SKINHOJ et al., SCHLIACK et al. vertreten.

In vielen Fällen treten vor dem eigentlichen Insult Prodrome auf. Sie variieren sowohl in ihrer Art, als auch in

ihrer Dauer und unterscheiden sich nicht von den Vorzeichen eines Insultes arteriosklerotischer Genese. Häufig werden Kopfschmerzen, hin und wieder Augensymptome, Schwindelanfälle, remittierende Halbseitensyndrome angegeben (ASK-UPMARK, ARBENZ und WORMSER, COLE, FILIPPA, GARDNER, KRANKENHAGEN und KÖHLER, MUMMENTHALER).

Auch treten in manchen Fällen die Insulte aus vollem Wohlbefinden, ohne Vorwarnung auf.

13 der 25 Patientinnen litten einige Tage bis Wochen vor dem Krankheitsereignis unter leichten bis starken Kopfschmerzen, teilweise mit Schwindelanfällen einhergehend. Augensymptome wurden zweimal angegeben, vermehrte Müdigkeit und Abgeschlagenheit einmal, paradoxe Hitze- und Kältegefühle einmal, depressive Verstimmung zweimal. Dreimal traten Wochen bis Monate vorher flüchtige Hemiparesen, in 2 Fällen auch Sprachstörungen auf. 3 Patientinnen erkrankten ohne Prodrome.

VI. Zusammenfassung

In den Jahren 1969 bis 1971 wurden in Westberlin 25 Frauen im Alter von 19 bis 48 Jahren wegen eines erlittenen ischämischen Insultes stationär behandelt, die über einen Zeitraum von 6 Wochen bis 8 Jahren Ovulationshemmer eingenommen hatten. In dem gleichen Zeitraum konnten wir nur 5 junge Frauen verzeichnen, die einen Schlaganfall erlitten hatten und keine Antikonzeptiva eingenommen hatten.

Bei den Patientinnen unter Ovulationshemmern wurden alle anderen Ursachen für die Entstehung eines Schlaganfalles soweit wie möglich ausgeschlossen. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Eintritt des Insultes und der hormonellen Medikation kann in 20 Fällen angenommen werden.

Einen Häufigkeitsgipfel im Auftreten der Insulte beobachteten wir nach einer Einnahmedauer von 2 Jahren, jedoch besteht kein regelmäßiger Zusammenhang zwischen Einnahmedauer und dem Eintritt des Insultes. Die Erkrankungshäufigkeit war vom Alter der Frauen unabhängig.

Beziehungen zwischen Komplikationshäufigkeit und der Höhe der Östrogendosis wurden nicht gefunden. Die meisten der erkrankten Frauen hatten ein Präparat mit nur 0,05 mg Östrogen in Form von Äthinylöstradiol verwendet.

Bei den meisten unserer Patientinnen (23 von 25) trat der ischämische Insult im Großhirn auf, und zwar vorwiegend im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri media (11 von 25). An zweiter Stelle lagen Verschlüsse bzw. Stenosen der Arteria carotis interna. Eine Hirnvenenthrombose sahen wir in einem der Fälle.

Die zerebralen Gefäßverschlüsse bzw. Stenosen wurden in 18 von 25 Fällen durch Angiographie, in einem Fall durch Autopsie gesichert. Bei 13 von 25 Patientinnen traten einige Tage bis Wochen vorher Prodromi in Form von leichten bis starken Kopfschmerzen, teilweise mit Schwindelanfällen einhergehend, auf. Auch Augensymptome, flüchtige Hemiparesen und Sprachstörungen wurden angegeben. Aus vollem Wohlbefinden erkrankten 3 Frauen.

Die vorangegangenen Erörterungen über das gehäufte Auftreten von Apoplexien bei jungen Frauen im gebärfähigen Alter sollten Anlaß sein, die Einnahme von Ovulationshemmern unter dauernder ärztlicher Kontrolle durchzuführen. Auftretende Beschwerden, die als Prodromi eines Schlaganfalles bewertet werden können, sollten unbedingt das Absetzen des Kontrazeptivums zur Folge haben.

VII. Literaturverzeichnis

1. ALTSHULER, J.; McLAUGHLIN; NEUBERGER: Neurological Catastrophe Related to Oral Contraceptives.
Arch. Neurology, Vol. 19, 1968, 264-272
2. AMIAS, A.G.: Cerebral Vascular Disease in Pregnancy 2-Occulsion.
J. Obstetr. Gynecol. Brit. CwLTH, 77, 4, 1970, 312-325
3. ARBENZ, J.P.; WORMSER, P.: Pseudotumor cerebri durch Sexualhormone.
Schweiz. Med. Wochenschrift, 95, 1965, 1654-1656
4. ASBOE-HANSEN, G.: Hormonal Effects on Connective Tissue Physiolog. Reviews, 38, 1958, 446
5. ASK-UPMARK, E.; GLAS, J.E.; STENRAM, U.: Oral Contraceptives and Cerebral Arterial Thrombosis.
Acta med. scand., Vol. 185, 1969, 479-481
6. ATKINSON, E.A.; FAIRBURN, B.: Intracranial Venous Thrombosis as Complication of Oral Contraception.
Lancet I, 1970, 914-918
7. BAINES, G.F.: Cerebrovascular Accidents and Oral Contraception.
Brit. Med. J. 1965, I, 189
8. BERGERON, R.Th.; WOOD, E.W.: Oral Contraceptives and Cerebrovascular Complications.
Radiology 92, 1969, 231-238
9. BICKERSTAFF, E.R.; HOLMES, J.M.: Cerebral Arterial Insufficiency and Oral Contraceptives.
Brit. Med. J., 1, 1967, 726-729

10. BOLTON, CH.; HAMPTON, I.R.; MITCHELL, I.: Effect of Oral Contraceptive Agents on Platelets and Plasma-Phospholipids.
Lancet I, 2, 1968, 1336-1341
11. BONNAR, J.; McNICOL, G.P.; DOUGLAS, A.S.: Coagulation and Fibrinolytic Mechanisms during and after Normal Childbirth.
Brit. Med. J. 1970, 2, 200-203
12. BRADFORD, D.E.: Cerebral Thrombosis and Oral Contraception.
Lancet 1967, I, 1, 679-680
13. BRODSKY, I.; LEWIS, G.; ROSS, E.: Effect of Pregnancy or a Progestational Drug on Blood Coagulation as Measured by the Thrombotest.
Obstet. Gynec., Vol. 24, 2, 1964, 213-217
14. COLE, M.; WINSTON-SALEM: Strokes in Young Women Using Oral Contraceptives.
Arch. Intern. Med., Vol. 120, 1967, 551-555
15. CROSS, J.; CASTRO, P.O.; JENNETT, W.B.: Cerebral Strokes Associated with Pregnancy and the Puerperium.
Brit. Med. J., 1968, 3, 214-218
16. DANFORTH, D.N.; MANALO-ESTRELLA, P.; BUCKINGHAM, J.C.: The effect of pregnancy and Enovid on the rabbit vasculature.
Am. J. Obstet. and Gynec., 1964, Vol. 88, 7, 952-962
17. DUGDALE, M.; MASI, A.T.: Hormonal Contraception and Thromboembolic Disease: Effects of the Oral Contraceptives on Hemostatic Mechanisms.
J. Chron. Dis. 1971, Vol. 23, 775-790

18. EGEBERG, O.; OWREN, P.A.: Oral Contraception and Blood Coagulability.
Brit. Med. J., 1963, I, 1, 220-221
19. EHTISHAMUDDIN, M.: Vertebral-Artery Thrombosis and Oral Contraceptives.
Brit. Med. J., 1965, I, 921-922
20. FILIPPA, G.; REGLI, F.; NOSEDA, G.: Kausalzusammenhänge zwischen Einnahme oraler Kontrazeptiva und neurologischen Komplikationen.
Münch. med. Wschr. 109, 13, 1967, 691-698
21. FÖRSTER, H.: Zyklisches Adenosinmonophosphat
Dtsch. Med. Wschr. Nr. 6, 96, 1971, 251-256
22. GARDNER, J.H.; VAN DEN NOORT; HORENSTEIN, S.: Cerebrovascular Disease in Young Women Taking Oral Contraceptives.
Neurology (Minneap.) 17, 1967, 297-298
23. GRANDJEAN, Ph.: Ovulationshemmer und Nervensystem
Therap. Umschau, 27, 6, 1970, 369-373
24. HALLER, J.: Probleme der modernen Arzneimittelpfprüfung:
Sonderfall: Kontrazeptive Steroide.
25. HAUSER, G.A.; SCHUBIGER, V.: Nebenerscheinungen der ovulationshemmenden Präparate
Archiv f. Gynäkologie, 202, 1965, 175-182
26. HAZZARD, W.R.; SPIGER, M.J.; BAGDADE, J.D.; BIERMAN, E.L.:
Studies on the Mechanism of Increased Plasma Triglyceride Levels Induced by Oral Contraceptives.
The New England J. of Med., Vol. 280, 9, 1969, 471-474

27. HEYMAN, A.; ARONS, M.; QUINN, M.; CAMPLONG, L.:
The Role of Oral Contraceptive Agents in
Cerebral Arterial Occlusion.
Neurology, Vol. 19, 1969, 519-524
28. HOFMANN, W.-D.; RENSCHLER, H.E.: Blutdruckverhalten
nach Ovulationshemmern
Geburtshilfe u. Frauenheilk. 31, 2, 1971,
159-164
29. HOLLER, Ch.: Autochthone cerebrale Arterienverschlüsse
während der Gravidität
Inaug.-Diss., Würzburg 1965, S. 38
30. HOLLWICH, F.; VERBECK, B.: Nebenwirkungen der Ovula-
tionshemmer am Auge
Dtsch. Med. Wschr. 94, 1969, 1761-1765
31. ILLIS, L.; KOCEN, R.S.; McDONALD, W.I.; MONDKAR, V.P.:
Oral Contraceptives and Cerebral Arterial Occlu-
sion.
Brit. Med. J., 1965, II, 2, 1164-1166
32. INMAN, W.H.W.; VESSEY, M.P.: Investigation of Deaths
from Pulmonary, Coronary, and Cerebral Thrombosis
and Embolism in Women of Child-bearing Age.
Brit. Med. J., 1968, 2, 193-199
33. INMAN, W.H.W.; VESSEY, M.P.; WESTERHOLM, B.; ENGELUND, A.:
Thromboembolic Disease and the Steroidal Content
of Oral Contraceptives: A Report to the Committee
on Safety of Drugs.
Brit. Med. J., 1970, 2, 203-209
34. IREY, N.S.; MANION, W.C.; TAYLOR, H.B.: Vascular Lesions
in Women Taking Oral Contraceptives.
Arch. Path., Vol. 89, 1970, 1-8

35. KRANKENHAGEN, B.; KÖHLER, G.K.: Hirndurchblutungsstörungen bei jungen Frauen nach Einnahme von Ovulationshemmern?
Dtsch. Med. Wschr., 10, 96, 1971, 416-421
36. --- Oral Contraceptives and Thromboembolism
Lancet, 1967, 1039-1040
37. LAURITZEN, Ch.: Gesichtspunkte einer differenzierten Indikationsstellung und Auswahl hormoneller Kontrazeptiva
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 60, 1971, 938-947
38. LAVY, S.; KAHANA, E.: Cerebral Arterial Occlusion During Pregnancy and Puerperium.
Obstetr. Gynec., Vol. 35, 6, 1970, 916-922
39. LORENTZ, I.T.: Parietal Lesion and "Enavid"
Brit. Med. J. II, 1962, 1191
40. LOUIS, S.; McDOWELL, F.: Stroke in Young Adults
Annals Intern. Med., Vol. 66, 5, 1967, 932-937
41. LUDWIG, H.: Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen
Der Gynäkologe, II, 4, 1970, 195-215
42. MASI, A.T.; DUGDALE, M.: Cerebrovascular Diseases Associated with the Use of Oral Contraceptives.
Annals Intern. Med., Vol. 72, 1, 1970, 111-121
43. MUMMENTHALER, M.; GRANDJEAN, Ph.; HUBER, P.:
Neurologische Pathologie der hormonalen Antikonzepktion
Schweiz. med. Wschr. 100, 38, 1970, 1585-1594

44. MUMMENTHALER, M.; HUBER, P.; GRANDJEAN, Ph.:
Cerebrovasculäre Insulte bei jungen Frauen
Ätiologische Analyse
Z. Neurolog. 198, 1970, 46-64
45. -----: Oestrogens and Thromboembolism.
Brit. Med. Journal 5703, 1970, 189
46. MUSTARD, J.F.; PACKHAM, M.A.: Factors Affecting Platelet Function.
Pharmacolog. Reviews, Vol. 22, 2, 1970, 106-109
47. NAAL, Ch.: Häufigkeit und Ursachen des zur Hirnerweichung führenden arteriellen Gefäßverschlusses.
Inaug.-Diss. 1969, Berlin.
48. ODEBERG, B.: Cerebral Artery Occlusion and Oral Contraception. Report of two cases.
Opusc. Med. Bd. 12, 8, 1967, 338-342
49. PHILLIPS, L.; TURKSOY, R.N.; SOUTHAM, A.L.: Influence of ovarian function on the fibrinolytic enzyme system.
J. Obstet. Gynec. 82, 1961, 1216-1220
50. POLLER, L.; THOMSON, J.M.: Sequential Oral Contraception and Clotting Factors.
Brit. Med. J., 1969, 822-823
51. POLLER, L.; THOMSON, J.M.; WENDY, THOMAS; WRAY, C.: Blood Clotting and Platelet Aggregation during Oral Progestogen Contraception: a Follow-up Study.
Brit. Med. J., 1, 1971, 705-707

52. PROBST, Ch.: Arterielle zerebrale Durchblutungsstörungen und andere neurologische Störungen bei Einnahme von Ovulationshemmern
Praxis, 1969, 2, 45-46
53. RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie, VEB Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin 1966, 696 u. 701
54. REDENBACHER, M.; KRAUS, J.: Arterielle Gefäßverschlüsse als Nebenwirkung oraler Ovulationshemmer
Zeitschr. für Allgemeinmedizin, 15, 47, 1971, 811-815
55. REISNER, H.; JAKLITSCH, H.; WEISSEL, W.: Zerebrale Durchblutungsstörungen nach Gebrauch von Ovulationshemmern
Wiener Med. Wschr., 33-35, 1969, 575-578
56. RONA, G.: The role of vascular mucopolysaccharides in the hemostatic action of estrogens.
Am. J. Obst. Gynec., Vol. 87, 4, 1963, 434-444
57. SCHLIACK, H.; RÜCKER, G.; SCHMIDT, R.C.: Prophylaxe des Schlaganfalls
Internist, 12, 9, 1971, 385-393
58. SHAFETY, S.; SCHEINBERG, P.: Neurological syndromes occurring in patients receiving synthetic steroids (oral contraceptives)
Neurology 16, 1966, I, 205-211
59. SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie: Blutgerinnung und Hämostase
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1970, S. 412

60. SINDERMANN, F.; BECHINGER, D.; DICHGANS, J.: Occlusions of the Internal Carotid Artery Compared with those of the Middle Cerebral Artery.
Brain, 1970, 93, 199-210
61. STAMM, H.: Thrombosen in der Gestation
Fortschritte Geb. u. Gynäk., Vol. 39, 1969, 10 ff.
62. STEIN, W.W.; HALBERSTADT, E.; WÜST, L.; ROTHE, H.J.:
Untersuchungen zum Verhalten der Gerinnungsfaktoren unter der Geburt
Arch. Gynäk. 209, 1970, 9-17
63. SUTHERLAND, E.W.; RALL, T.W.: The Relation of Adenosine 3', 5'-Phosphate and Phosphorylase to the Action of Catecholamines and other Hormones.
Pharmacolog. Reviews 12, 1960, 265-299
64. THOMSON, J.M.; POLLER, L.: Oral Contraceptive Hormones and Blood Coagulability.
Brit. Med. J., 1965, 2, 270-273
65. VESSEY, M.P.; DOLL, R.: Investigation of Relation Between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease.
Brit. Med. J., 1968, 2, 199-205
66. VOIT, D.; DORNDORF, W.: Schlaganfälle nach Einnahme von Ovulationshemmern?
Dtsch. med. Wschr. 96, 10, 1971, 412-416
67. WEIR, R.J.: Blood-Pressure in Women after one Year of Oral Contraception.
Lancet, March 6, 1971, 467-471

68. WERNING, C.; SIEGENTHALER, W.: Ovulationshemmer
und Hypertonie
Schweiz. med. Wschr. 101, 1971, 543-544
69. WILBERT, L.; HILLMER, T.; HUNSTEIN, W.; REISERT, P.;
KABOTH, U.; CREUTZFELDT, W.: Einfluß oraler
Ovulationshemmer auf klinisch-chemische Normal-
werte
Dtsch. med. Wschr. 94, 1969, 844-2522
70. WÜST, L.; HALBERSTADT, W.; STEIN, W.W.; DECKER, I.:
Untersuchungen zum Verhalten der Gerinnungs-
faktoren unter der Geburt
Arch. Gynäk. 209, 1970, 1-8
71. WYNN, V.; DOAR, J.W.H.: Some Effects of Oral Contra-
ceptives on Carbohydrate Metabolism.
Lancet 1966, 715-719
72. WYNN, V.; DOAR, J.W.H.: Some Effects of Oral Contra-
ceptives on Serum-Lipid and Lipoprotein Levels.
Lancet 1966, 720-723
73. WYNN, V.; DOAR, J.W.H.: Some Effects of Oral Contra-
ceptives on Carbohydrate Metabolism.
Lancet 1969, 761-765
74. ZILKHA, K.J.: Cerebrovascular Accidents and Oral Con-
traception.
Brit. Med. J. 1964, II, 1132-1133

Lebenslauf

Am 6.2.1939 wurde ich, Rosemarie, Gisela Wohlfeil, als drittes Kind des Polizeibeamten Georg Wohlfeil und seiner Ehefrau Katharina, geb. Schröder, in Danzig geboren.

Von Januar 1947 bis Juli 1954 besuchte ich zunächst die Grundschule in Losten, dann die Zentralschule Groß-Stieten in Mecklenburg.

Es folgte der einjährige Besuch der Kaufmännischen Berufsschule in Wismar.

Nach dem Haushaltsjahr, das ich von 1955 bis 1956 in Dreilützow absolvierte, besuchte ich das neusprachliche Gymnasium der St. Marien-Oberschule in Berlin-Neukölln, wo ich 1962 die Hochschulreife erlangte.

Bis zum Beginn des Studiums der Naturwissenschaften in den Fächern Zoologie und Chemie im Sommer 1964 war ich zeitweise im Schulbetrieb tätig.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1965/66 an der Freien Universität Berlin, wo ich 1969 das Physikum und am 20.10.1972 das medizinische Staatsexamen bestand.

Seit dem 1.11.1972 bin ich als Medizinalassistentin tätig.

